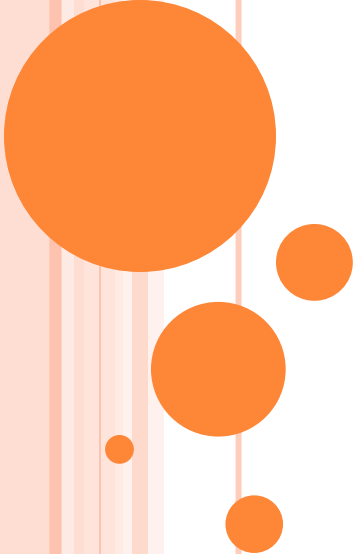




FARMACOTERAPIE

PREZENTARE DESCĂRCATĂ DE PE : <http://csmsp.do.am>

EPURAREA MEDICAMENTELOR DIN ORGANISM

× **Epurarea** este etapa farmacocinetica in care structura chimica medicamentoasa este degradata si eliminata din organism.

× **Epurarea** se poate face prin doua procese:

I. **Biotransformarea (metabolizarea)**

II. **Eliminarea (excretia)**

I. **Biotransformarea medicamentelor**

Biotransformarea reprezinta etapa farmacocinetica de transformare a structurii chimice a medicamentelor.

Structurile chimice rezultate se numesc **metaboliti**.

Biotransformarea reprezinta o reactie de **detoxifiere a organismului**.



- **Biotransformarea** contribuie la procesul de epurare prin doua procese:

- ❖ producerea de metaboliți inactivi
- ❖ producerea de metaboliți mai hidrosolubili ce favorizează eliminarea din organism

Substanțele medicamentoase pot fi:

- Nemetabolizate
- Metabolizate parțial sau total (majoritatea)

Metaboliții pot fi:

- Inactivi sau activi
- Netoxici sau toxici

Exemple: **acidul acetil salicilic** prin metabolizare trece în acid salicilic, un metabolit cu același tip de acțiune

Codeina medicament cu acțiune antitusivă și slab analgezic se metabolizează 10% în morfina



FARMACOTOXICOLOGIE

- Farmacotoxicologia este ramura fundamentala a farmacologiei ce studiaza efectele adverse produse de medicamente.
- **Reactiile adverse**-OMS- sunt reactii nedorite, daunatoare ce apar la **doze eficace terapeutice**.
- **Factori favorizanti:**
 - ❖ Doze eficace mari
 - ❖ Tratament prelungit
 - ❖ Stari fiziologice particulare: sarcina, varsta inaintata
 - ❖ Stari patologice: insuficienta renala sau/si hepatica
 - ❖ Alti factori: malnutritia, alcool, tutun, etc.



○ Tipuri de reactii adverse:

1. Efecte secundare
2. Efecte toxice
3. Efecte adverse cancerigene
4. Efecte adverse mutagene
5. Intoleranta (congenitala ; dobandita)
6. Toleranta
7. Deficienta imunitara latentă
8. Farmacodependenta



EFECTE SECUNDARE

- Efectele secundare sunt consecinta directa sau indirecta a actiunilor farmacodinamice secundare ale medicamentelor.
- **Exemple:**
 - ❖ **Uscaciunea gurii si constipatia** date **de atropina** (antispastic parasimpatolitic) sunt consecinte ale actiunilor secundare si anume a hiposalivatiei si a scaderii tonusului si a peristaltismului intestinal normal
 - ❖ **Somnolenta** dupa trezirea din somn dupa **fenobarbital** (hipnocoercitiv de lunga durata)
 - ❖ **Sindroame depresive** induse de **rezerpina** (antihipertensiv simpatolitic)- timp indelungat induce comportament suicid



- ❖ **Sindrom astmatic** prin bronhoconstricție provocat de :
 - Beta-blocante tip **propranolol**
 - **Acidul acetic salicilic**
- ❖ **Ulcer gastro-duodenal** agravat de către **AINS** și **AIS** datorită inhibării biosintezei de PGE2 cu acțiune hiposecretoare gastrică
- ❖ **Hipovitaminoza** în cursul tratamentului cu **antibiotice cu spectru larg** este consecința inhibării florei microbiene saprofite intestinale



EFECTE TOXICE

- Efectele toxice sunt tulburari functionale sau morfologice, diferite de efectele farmacodinamice si care **apar la o parte din indivizii tratati in conditii similare.**
- Pot fi usoare sau grave, uneori fatale.
- Se pot manifesta la nivelul tuturor tesuturilor sau organelor.

La nivel SNC

- **Efecte psihice:** euforie, psihoze de tip maniacal, in hipercorticism provocat de supradozarea glucocorticoizilor: prednison, metilprednisolon(PF: Medrol A)
- **Manifestari psihotice si halucinatii,** produse de AINS (indometacin, ibuprofen)



La nivelul aparatului cardiovascular

EFECTE TOXICE	MEDICAMENTE
❑ Evenimente ischemice, trombotice cardiovasculare (IMA) si cerebrovasculare (AVC), fatale si non-fatale-risc crescut ❑ Aritmii ventriculare	<i>Antiinflamatoare inhibitori specifici COX-2</i> : celecoxib(Celebrex) Etoricoxib (Arcoxia)
	<i>Terapia hormonală estrogenică de substitutie</i> ca monoterapie (estrogen) sau biterapie (estrogen plus progesteron)
	<i>Antialergice generația 2</i> : astemizol, terfenadina; excepție: loratadina
	<i>Antiaritmice</i> :amiodarona, chinidina, sotalol
	<i>Antidepresive</i> : amitriptilina, doxepina

LA NIVEL SANGUIN

- **Aplazie medulara** : cloramfenicol
- **Leucopenie** pana la agranulocitoza si **trombocitopenie** : citostatice, sulfamide, metamizol
- **Hipercoagulabilitate** pana la **tromboza**: contraceptive orale
- **Hemoliza** cu anemie: medicamente oxidante
- **Methemoglobinemie** : paracetamol
- **Anemie megaloblastica** : fenitoina (antiepileptic)



LA NIVELUL APARATULUI DIGESTIV

- **Digeuzie** (tulburari ale gustului: gust metalic si scaderea discriminarii gustative) provoaca: inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei IECA, in primele 3 luni
- **Eroziuni si ulceratii esofagiene**, mai rar ulcer gastric si duodenal, prin iritatie esofagiana si gastrica (cu disfagie, regurgitatie acida , dureri retrosternale) pot provoca: antiosteoporotice antiresorbive(alendronat , risendronat)

Precautii: administrare pe stomacul gol cu peste 200 ml apa, pastrarea pozitiei ortostatice sau sezand 30 min



LA NIVELUL FICATULUI

- **Citoliza hepatica:** paracetamol, rifampicina, metronidazol, citostatice, antimalarice
- **Colestaza intrahepatica si icter colestatic:** contraceptive orale, antidiabetice orale, steroidi anabolizanti
- **Steatoza hepatica:** tetraciline, corticosteroidi
- **Tromboza suprahepatica:** contraceptive orale
- **Carcinom hepatocelular:** steroidi androgeni
- **Hepatita subacuta si acuta** prin leziuni necrotice: paracetamol, AINS, sulfamide
- **Ciroza:** metotrexat



LA NIVELUL RINICHIULUI

- **Nefropatii** : fenacetina, acid acetil salicilic, aminoglicozide, cefalosporine, fenilbutazona, derivati iodati de contrast, citotoxice
- **Sindrom toxic**: tetraciline, saruri de litiu
- **Insuficienta renala**: saruri de calciu, vitamina D excesiv

LA NIVELUL APARATULUI RESPIRATOR

- ❖ Tuse seaca provocata de antihipertensive IECA (captopril, enalapril)
- ❖ Astm bronsic prin mecanism alergic



LA NIVELUL URECHII

- **Ototoxicitate cohleara**(tulburarea auzului, tinitus, surditate): aminoglicozide (kanamicina, amikacina), vancomicina, diuretice (furosemid), salicilati > de 6 g/zi
- **Vestibulara** (tulburarea echilibrului, vertij):
aminoglicozide (mai ales streptomicina si gentamicina)



EFECTE ADVERSE CANCERIGENE

Constau in initierea si dezvoltarea de celule canceroase. RA cancerigene au un timp lung de latentă a fazei tumorale, adesea de 20-30 ani.

Substante incriminate:

- Hidrocarburi policiclice: fum de tigara
- Azocoloranti
- Nitrozamine
- Substante alchilante: citostatice
- Aflatoxine produse de mucegaiuri
- Terapia estrogenica de substitutie creste riscul de cancer de san si de endometru



EFECTE ADVERSE MUTAGENE

Constau in alterarea mesajului genetic.

Exemple de medicamente:

- ❑ Citistatice alchilante
- ❑ Toxicele fusului de diviziune celulara: colchicina, podofilotoxina
- ❑ Fungicide
- ❑ Epoxizi



INTOLERANTA

- Este raspunsul anormal cantitativ si/sau calitativ la un medicament, diferite de efectele farmacodinamice, ce apar numai la o parte din populatie.
- Este de doua tipuri:
 - 1) Congenitala (idiosincrazia)-particularitati genetice:enzimopatii
 - 2) Dobandita apare in timpul vietii si este temporara sau permanenta. Reprezinta de fapt
 - ALERGIE LA MEDICAMENTE



TOLERANTA

- Consta intr-o sensibilitate redusa sau absenta la unele actiuni ale medicamentelor.
- Poate fi:
 - ❖ Inascuta (congenitala)
 - ❖ Dobandita : acuta (tahifilaxia) ex:
decongestionante nazale sau cronica(obisnuinta)
de exemplu morfina, nicotina, antiparkinsoniene



EFECTE IMUNOSUPRESIVE

- Se disting doua tipuri de efecte imunosupresive:
 - 1) Agranulocitiza cu manifestare imediata spre exitus
 - 2) Deficienta imunitara latentă, cu evolutie mascata, tacita si manifestare clinic tardiva in cazul infectiilor deosebit de grave sau in cazul tumorilor maligne



FARMACODEPENDENTA

- OMS: Farmacodependenta este o tare psihica sau/si fizica caracterizata prin modificari de comportament, incluzand nevoia de a lua substanta continuu sau periodic, pentru a resimti efecte psihice sau a evita suferinta privatiunii.

Exemple de substante ce produc farmacodependenta:

- ❖ Deprimante SNC: alcool, sedative, tranchilizante
- ❖ Morfinomimetice de tipul morfinei si heroinei
- ❖ Stinulente SNC de tipul amfetaminei
- ❖ Halucinogene: LSD
- ❖ Cannabis (marijuana , hasis)



REACTII ADVERSE LA INTRERUPEREA BRUSCA A FARMACOTERAPIEI

- **Efect de ricoseu** (de rebound)- tratament de lunga durata cu blocanti ai receptorilor(exagerarea imptomelor):
 - Antihistaminice H₂:cimetidina, ranitidina, famotidina->agravarea ulcerului
 - Beta-blocante tip propranolol->crize de angina pectorala
- **Efect de retragere**-tratament cu agonisti duce la simptome opuse :
 - Opiacee si morfinomimetice ce agonisti μ sau κ
 - Barbiturice agonisti ai receptorilor GABA



MEDICAMENTE PROSCRISE LA GRAVIDE DATORITA POTENTIALULUI TERATOGEN

- Antineoplazice(metotrexat):malformatii cranio-faciale
- Androgeni si progestative
- Carbamazepina: spina bifida
- Derivati de vitamina A: malformatii cardiace
- Salicilati: hemoragii
- Antibiotice si chimioterapice:
 - Cloramfenicol: sindrom cenusiu
 - Tetraciline: dentitie anormala colorata in galben
 - Aminoglicozide: ototoxicitate
 - Chinolone, fluoroquinolone: artropatii



FARMACODINAMIE FUNDAMENTALA

LOCUL ACTIUNII FARMACODINAMICE

- **Molecular** : receptori, enzime, mediatori chimici,
- **Celular**: membrana celulara, canale ionice transmembranare, receptori si enzime membranare, vezicule presinaptice, organite celulare, nucleu
- **Tisular**: tesut nervos (neuroni), tesut glandular (exocrin sau endocrin) influentand secretia , tesut muscular (miocardic, neted, striat) influentand tonusul
- **Organ** : inima, plamani, intestin, ficat, etc, influentand functia organului
- **Aparate si sisteme**: SNC, SNV, sistem endocrin, sistem imunitar, aparat cardio-vascular, aparat digestiv, aparat excretor-renal, aparatul reproducator
- **Organismul intreg**

